

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВОЗДЕЙСТВИЯ ОДНОКЛЕТОЧНЫХ И МНОГОКЛЕТОЧНЫХ ПАРАЗИТОВ НА ИЗМЕНЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ МАРКЕРОВ В ТКАНИ ГЛИОМЫ КРЫС В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

ПАШИНСКАЯ Е.С.<sup>1</sup>, ПОБЯРЖИН В.В.<sup>1</sup>, СЕМЕНОВ В.М.<sup>1</sup>, КОНЕВАЛОВА Н.Ю.<sup>1</sup>, СУШКО Г.Г.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Витебский государственный университет имени П.М. Машерова, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №4. – С. 14-21.

## THE COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFECT OF UNICELLULAR AND MULTICELLULAR PARASITES ON THE CHANGE IN THE EXPRESSION OF MARKERS IN RAT GLIOMA TISSUE IN AN EXPERIMENT

PASHINSKAYA E.S.<sup>1</sup>, PABIARZHYN V.V.<sup>1</sup>, SEMENOV V.M.<sup>1</sup>, KONEVALOVA N.Y.<sup>1</sup>, SUSHKO G.G.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Vitebsk State University named after P.M. Masherov, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2020;19(4):14-21.

---

### Резюме.

Цель – провести сравнительный анализ воздействия паразитов на изменение экспрессии маркеров в ткани глиомы крыс на примере аскаридозной и токсоплазмозной инвазии в эксперименте в зависимости от сроков наблюдения. Выявлено, что инвазия *A. suum* в дозе 40 яиц на 1 грамм массы тела животного повышает экспрессию GFAP в биоптатах опухолевой ткани крысиной глиомы C6 in situ к 7-м суткам развития инвазии в 2,16 раза; экспрессию S 100 к 7-м-14-м суткам – в 2,05-2,53 раза; индекс Ki 67 к 7-м-14-м суткам – в 2,22-2,28 раза.

Заражение крыс в дозе 10000 тахизоитов токсоплазм приводит к увеличению экспрессии GFAP по сравнению с контрольной серией на всех сроках наблюдения в 1,79-2,34 раза. По сравнению с серией №2 фиксируется рост экспрессии GFAP с 14-х по 28-е сутки в 1,87-3,42 раза.

Выявлен рост экспрессии S 100 на всех сроках наблюдения в 1,45-3,99 раза по сравнению с контролем. Сравнение со второй серией показало, что экспрессия S 100 повысилась в 1,87-5,91 раза.

Инвазия токсоплазмой приводит к росту Ki-67 по сравнению с контролем в 3,18-6,15 раза. Индекс пролиферативной активности по сравнению с результатами, полученными во второй серии эксперимента к 21-м и 28-м суткам, достоверно выше в 6,29–8,43 раза.

**Ключевые слова:** крыса, глиома, иммуногистохимические маркеры, GFAP, S 100, Ki-67, аскаридоз, токсоплазмоз.

### Abstract.

The goal is to conduct a comparative analysis of the effect of parasites on the change in the expression of markers in rat glioma tissue by the example of *Ascaris* and *Toxoplasma* invasion in an experiment, depending on the observation period. It has been revealed that *A. suum* invasion in the dose of 40 eggs per 1 g of animal body weight 2.16 times increases GFAP expression in the biopsy specimens of the tumor tissue of rat C6 glioma in situ by the 7th day of infestation development; the expression of S 100 by the 7<sup>th</sup> - 14<sup>th</sup> day – 2.05-2.53 times; the Ki 67 index by the 7<sup>th</sup> - 14<sup>th</sup> day – 2.22-2.28 times.

Infection of rats in the dose of 10,000 *Toxoplasma* tachysoites leads to 1.79-2.34 times increase in GFAP expression compared to the control series at all stages of observation periods. Compared to series 2 GFAP expression increases 1.87-3.42 times from the 14<sup>th</sup> to the 28<sup>th</sup> day.

1.45-3.99 times increase in S 100 expression is detected at all stages of observation period compared to the control. Comparison with the second series has shown that the expression of S 100 increased 1.87-5.91 times.

Toxoplasma invasion leads to 3.18-6.15 times increase in Ki-67 compared to the control. The proliferative activity index in comparison with the results obtained in the second series of the experiment by the 2<sup>st</sup> and the 28<sup>th</sup> day is significantly 6.29-8.43 times higher.

*Key words:* rat, glioma, immunohistochemical markers, GFAP, S 100, Ki-67, ascariasis, toxoplasmosis.

На данный момент, по статистике ВОЗ, отмечается рост заболеваний паразитарного характера [1-4]. Наиболее распространенным гельминтозом отмечен аскаридоз, а к TORCH инфекциям паразитарного характера относят токсоплазмоз [5-7].

Аскаридоз характеризуется наличием аллергической реакции с лихорадкой, возможно появление кожных высыпаний, эозинофильных инфильтратов в легких, гиперэозинофилии крови, боли в животе и диспепсических расстройств [1, 2]. Нарушая апоптоз, вызывая генетические изменения наследственного материала в антенатальном и постнатальном периоде развития организма, аскарида влияет на организм на клеточном и молекулярно-генетическом уровнях.

Токсоплазмоз может сопровождаться развитием лимфаденита, гепатита, менингоэнцефалита, пневмонии, миокардита, миозита. По лимфогенному и гематогенному путям паразит попадает во внутренние органы и оседает в них интра- и экстрацеллюлярно, после чего образует тканевые цисты, вызывая состояние латентно текущей инвазии. Чаще всего токсоплазма поражает центральную нервную систему, в которой наблюдаются очаговые воспалительные явления, циркуляторные нарушения, связанные с васкулитом сосудов мозга, обструкция ликворных путей, и, как итог – гидро- и микроцефалия [5-7].

Одной из причин смертности среди онкологических пациентов являются злокачественные опухоли головного мозга. Наибольшую долю среди опухолей головного мозга имеют глиальные опухоли (56,4% – среди мужчин и 37,4% – среди женщин) [8, 9].

Одним из основных маркеров повреждения центральной нервной системы (ЦНС) является глиальный фибриллярный кислый протеин (GFAP). Известно, что повышение уровня GFAP наблюдается после травматического повреждения мозга, генетического нарушения или инсульта. Изменение экспрессии GFAP может служить маркером тяжести повреждения и прогностическим фактором в отношении исхода ситуации [10].

Специфическим белком астроцитарной

глии, способным связывать кальций, является S-100. Увеличение концентрации S-100 в спинномозговой жидкости и плазме крови является маркером повреждения головного мозга: при субарахноидальном кровоизлиянии, церебральном инфаркте, у пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения. Медленный темп снижения концентрации S-100 в послеоперационный период показывает степень возникших осложнений и повреждений клеток мозга [10].

Ki-67 – это маркер пролиферативной активности клетки. Данный параметр показывает, сколько процентов опухолевых клеток активно делятся. Ki-67 также является фактором прогноза течения опухолевого заболевания и ответа опухоли на химиотерапевтическое лечение [10].

На данный момент не изучен масштаб негативного эффекта инвазий одноклеточными и многоклеточными паразитами при анализе экспрессии маркеров в ткани глиомы крыс в эксперименте в зависимости от сроков наблюдения.

Цель работы – провести сравнительный анализ воздействия паразитов на изменение экспрессии маркеров в ткани глиомы крыс на примере аскаридозной и токсоплазмозной инвазии в эксперименте в зависимости от сроков наблюдения.

## Материал и методы

В эксперименте использовали 120 самок крыс линии Wistar массой 180-200 г, которые в течение двух недель до начала проходили карантин. Все манипуляции с животными проводились в соответствии с рекомендациями Конвенции Совета Европы по охране позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals for Experimental and Other Scientific Purposes: Strasbourg, Council of Europe, 51 pp; 18.03.1986), Директиве Совета ЕЭС от 24.11.1986 (Council Directive on the Approximation of Laws, Regulations and Administrative Provisions of the Member States Regarding the Protection of Animal Used for Experimental and Other Scientific

Purposes), рекомендациями FELASA Working Group Report (1994- 1996), ТКП 125- 2008 и методическими указаниями «Положение о порядке использования лабораторных животных в научно-исследовательских работах и педагогическом процессе УО «Витебский государственный медицинский университет» и мерами по реализации требований биомедицинской этики», 2010.

Подопытных животных разделяли на 12 групп по 10 особей в каждой для проведения 3 серий эксперимента. Самкам крыс всех групп для моделирования опухоли *in situ* вводили опухолевые клетки крысиной глиомы С6 во внутреннюю область бедра в концентрации 10х10<sup>6</sup> подкожно. В другое бедро проводилась инъекция дексаметазона в дозировке 0,001 мл (4,0 мг/мл) на 1 грамм массы тела животного. Инъекцию дексаметазона выполняли ежедневно в течение 7 суток после перевивки, а с 8-х суток – с кратностью через сутки в течение 14 суток.

Первая серия эксперимента включала животных первой, второй, третьей, четвертой групп, у которых забирали материал на 14-е, 21-е, 28-е, 35-е сутки развития опухоли соответственно для получения результатов в «чистой» опухоли крысиной глиомы С6 *in situ*. Материал (опухоль) использовали для макроскопического, гистологического исследования и иммуногистохимического анализа экспрессии основных глиомных маркеров: GFAP (glial fibrillary acidic protein), S 100, а также оценки маркера пролиферативной активности Ki-67 [11].

Ко второй серии эксперимента относились животные пятой, шестой, седьмой и восьмой групп, исследование материала которых проводилось с целью оценки влияния аскарид на изменение экспрессии иммуногистохимических маркеров GFAP, S 100, Ki 67 в тканях крысиной глиомы С6 *in situ*. Инвазионные яйца аскарид получали по методике В.Я. Бекиша [12].

Заражение животных второй серии проводилось перорально в дозе 40 яиц *A. suum* на 1 грамм массы тела животного на 7-е сутки после введения опухолевых клеток С6.

Самок третьей серии заражали инвазионной культурой токсоплазм на 7-е сутки после введения опухолевых клеток крысиной глиомы С6 в дозе 50 тахизоитов на 1 г массы тела животного (10000 тахизоитов на самку). Культуру токсоплазм получали по собственной методике [13].

Таким образом, 7-е сутки после заражения соответствовали 14-м суткам развития опухоли,

14-е сутки после инвазии – 21-м суткам развития опухоли, 21-е после заражения – 28-м суткам развития глиомы, 28-е – 35-м суткам развития опухоли.

Материал, полученный в трех сериях эксперимента, фиксировали в течение 24 часов в забуференном формалине, после чего осуществляли заливку материала в парафин [14]. Затем готовили гистологические препараты для обзорного изучения, которые окрашивали гематоксилин-эозином и заключали срезы в полистирол [14].

Серийные парафиновые срезы толщиной 5-7 мкм для оценки ИГХ-реакции готовили с помощью микротомы Leica RM 2125 RT (Германия) на стеклах, обработанных поли-L-лизинном. Депарафинирование и обезвоживание осуществляли ксилолом и этанолом. Предобработку срезов для демаскировки антигенов осуществляли демаскировочным буфером (Wuhan Elabscience Biotechnology Incorporated Company). Иммуногистохимическую реакцию в готовом материале к рецепторам GFAP (E-AB-10345), S100 (E-AB-32841), Ki-67 (E-AB-22027) проводили в соответствии с инструкциями фирмы-производителя и системы визуализации 2-step plus Poly-HRP Anti Rabbit/Mouse IgG Detection System (with DAB Solution, Wuhan Elabscience Biotechnology Incorporated Company, Китай, E-IR-R213).

Результат ИГХ-окрашивания оценивали с применением светового микроскопа Leica DM 2500 в 1000 клетках каждого среза. Оценивали локализацию окрашивания таких внутриклеточных компонентов, как ядро, цитоплазма и/или плазмолема; учитывали интенсивность окрашивания в области максимальной экспрессии и производили расчет процента окрашенных клеток [11, 14]. Экспрессию GFAP, S 100 в материале считали отрицательной при полном отсутствии окрашивания цитоплазмы или при окрашивании менее 10% клеток (0 баллов); при окрашивании цитоплазмы от 10 до 25% клеток экспрессию оценивали в 1 балл (1+); в 2 балла (2+) – при окрашивании цитоплазмы от 26 до 50% клеток; в 3 балла (3+) – более чем у 50% клеток.

Показатель пролиферативной активности опухоли (Ki-67) рассчитывали как процент положительных ядер в клетках опухоли. Проллиферативную активность считали полностью отрицательной, если в ткани новообразования отсутствовала ядерная экспрессия с антителами или количество окрашенных ядер было менее 10%; положительной - при окраске более 10%

клеток, оцениваемых в области максимальной экспрессии маркера. Высокой пролиферативной активностью считали, если экспрессия Ki-67 фиксировалась в более чем 40% клеток; при экспрессии Ki-67 в менее 40% клеток пролиферативную активность оценивали как низкую [11, 14].

Расчет доли окрашенных клеток (Immunoreactivity, IRS) осуществляли путем суммирования баллов окрашенных клеток и интенсивности их окраски. Позитивным считали результат при суммарном балле более или равном 3 [11, 14].

Различия между группами оценивали по критерию Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса, Вилкоксона и считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ . Обработку данных проводили с помощью программы Statistica 10.

## Результаты

Оценка результатов первой серии эксперимента (забор опухоли на 14-е, 21-е, 28-е, 35-е сутки) показала, что новообразования расположены в правой паховой области. Они имели округлую, бугристую форму, размер от 1 до 5 см<sup>3</sup>, плотную, упругую консистенцию, розово-красный цвет, хорошо видимые сосуды, легко отделяемые от окружающих тканей. При вскрытии опухоли имели несколько полостей, заполненных прозрачной красновато-желтой жидкостью; поверхность разреза была влажной, блестящей, шероховатой, с полнокровными сосудами.

Гистологически опухолевый материал (14-е, 21-е, 28-е, 35-е сутки забора) характеризовался следующим образом: по краю гистосреза волокна ткани представлены в виде отдельных фрагментов, которые сдавлены в результате пролиферации опухолевых клеток, формирующих комплексы с очагами некроза в глубине. Опухолевые клетки располагались вокруг некротических очагов в виде частокла. Наблюдалась высокая степень васкуляризации опухолевых очагов; отдельные сосуды были сужены из-за внутрисосудистой пролиферации эндотелиальных клеток. Опухоль характеризовалась полиморфизмом, состояла из мелких клеток с гиперхроматическими ядрами и частыми митозами. Гистологическое заключение: глиома.

Анализ данных самок второй и третьей серии после оценки материала на всех сроках развития инвазии показал, что гистологически глиома не отличалась от опухоли, полученной в первой серии опытов.

При оценке результатов тканей глиом, полученных на 14-е, 21-е, 28-е, 35-е сутки развития опухоли от самок крыс линии Wistar первой серии опытов, выявлено следующее: экспрессия GFAP к 14-м суткам составила 1+ (12%; 95% ДИ : 108,96-144,63; IRS=4); к 21-м суткам – 1+ (17%; 95% ДИ : 137,04-206,15; IRS=4); к 28-м суткам – 1+ (12%; 95% ДИ : 112,81-134,58; IRS=4); на 35-е сутки – 1+ (10%; 95% ДИ : 100,48-114,71; IRS=4).

Экспрессия S 100 в этих же образцах к 14-м суткам находилась на уровне 1+ (15%; 95% ДИ : 128,57-173,22; IRS=4); к 21-м суткам – 1+ (17%; 95% ДИ : 153,51-191,51; IRS=4); к 28-м суткам – 1+ (13%; 95% ДИ : 119,8-142,96; IRS=4); на 35-е сутки – 1+ (10%; 95% ДИ : 100,13-106,46; IRS=4).

Пролиферативная активность опухоли (Ki-67) была оценена следующим образом: на 14-е сутки – 35% (95% ДИ : 321,66-391,33); к 21-м суткам – 36% (95% ДИ : 332,76-389,23); к 28-м суткам – 15% (95% ДИ : 142,28-155,71); на 35-е сутки – 10% (95% ДИ : 100,45-104,14).

Экспрессия GFAP в биоптатах опухолевой ткани второй серии к 7-м суткам развития инвазии составила 2+ (26%; 95% ДИ : 229,73-296,46; IRS=6); к 14-м суткам – 1+ (18%; 95% ДИ : 154,18-207,44; IRS=4); к 21-м суткам – 1+ (16%; 95% ДИ : 137,41-181,18; IRS=4); на 28-е сутки – 1+ (11%; 95% ДИ : 102,86-112,73; IRS=4).

Экспрессия S 100 в этих же образцах к 7-м суткам после заражения A. suum находилась на уровне 2+ (38%; 95% ДИ : 334,06-425,13; IRS=6); к 14-м суткам – 2+ (35%; 95% ДИ : 292,92-414,30; IRS=4); к 21-м суткам – 1+ (15%; 95% ДИ : 130,93-165,66; IRS=4); на 28-е сутки – 1+ (11%; 95% ДИ : 109,65-118,34; IRS=4).

Пролиферативная активность опухоли (Ki-67) на 7-е сутки развития инвазии составила 80% (95% ДИ : 735,67-860,72); к 14-м суткам – 80% (95% ДИ : 719,60-867,79); к 21-м суткам – 14% (95% ДИ : 136,65-148,34); на 28-е сутки – 10% (95% ДИ : 100,84-116,35).

Сравнение с контрольной группой показало, что инвазия A. suum в дозе 40 яиц на 1 грамм массы тела животного повышает экспрессию GFAP в биоптатах опухолевой ткани крысиной глиомы C6 in situ к 7-м суткам развития инвазии в 2,16 раза ( $p=0,0002$ ); экспрессию S 100 к 7-м суткам развития инвазии – в 2,53 раза ( $p=0,0003$ ), к 14-м суткам после заражения – в 2,05 раза ( $p=0,0004$ ); индекс пролиферативной активности Ki 67 к 7-м суткам развития инвазии – в 2,28 раза ( $p=0,0002$ ), к 14-м суткам после заражения – в

2,22 раза ( $p=0,0002$ ).

Экспрессия GFAP в образцах опухолевой ткани животных третьей серии (инвазия токсоплазмой) к 7-м суткам развития инвазии составила 1+ (24,10%; 95% ДИ : 15,50-20,70; IRS=5); к 14-м суткам – 3+ (53,35%; 95% ДИ : 40,95-65,75; IRS=5); к 21-м суткам – 2+ (30,33%; 95% ДИ : 26,16-34,50; IRS=5); на 28-е сутки – 2+ (37,75%; 95% ДИ : 26,68-48,82; IRS=5).

Сравнение данных третьей серии с первой (контроль) показало, что экспрессия GFAP в биоптатах третьей серии к 14-м суткам развития опухоли (7-е сутки после инвазии) была выше в 1,79 раза ( $p=0,0006$ ); к 21-м суткам развития опухоли (14-е сутки после заражения) – в 2,92 раза ( $p=0,0002$ ); к 28-м суткам (21-е сутки после инвазии) – в 2,34 ( $p=0,0002$ ).

Анализ результатов второй и третьей серий показал, что данные экспрессии GFAP в биоптатах опухолевой ткани к 7-м суткам развития достоверно не отличаются между собой; к 14-м – результаты превышают данные второй серии в 2,96 раза ( $p=0,0003$ ); к 21-м суткам – 1,87 раза ( $p=0,007$ ); на 28-е сутки полученные данные превышали результаты серии номер два в 3,42 раза ( $p=0,0002$ ).

Экспрессия S 100 в биоптатах третьей серии к 7-м суткам развития паразита была на уровне 1+ (20,25%; 95% ДИ : 17,84-22,66; IRS=5); к 14-м суткам – 3+ (77,51%; 95% ДИ : 66,37-88,65; IRS=5); к 21-м суткам – 3+ (55,45%; 95% ДИ : 44,26-66,64; IRS=5); на 28-е сутки – 3+ (59,01%; 95% ДИ : 53,01-65,01; IRS=5).

Сравнение с контрольной группой показало, что экспрессия S 100 в биоптатах третьей серии к 14-м суткам развития опухоли (7-е сутки после инвазии) была выше в 1,45 раза ( $p=0,0005$ ); к 21-м суткам развития опухоли (14-е сутки после заражения) – в 4,03 раза ( $p=0,0002$ ); к 28-м суткам (21-е сутки после инвазии) – в 3,99 ( $p=0,0002$ ); на 35-е сутки (28-е сутки после заражения) – в 3 раза ( $p=0,0002$ ).

Экспрессия S 100 в этих же образцах третьей серии к 7-му дню после заражения *Toxoplasma gondii* превышала данные животных, зараженных аскаридой на таком же сроке, в 1,87 раза ( $p=0,0006$ ); к 14-м суткам – в 2,22 раза ( $p=0,0003$ ); к 21-м суткам – 3,12 раза ( $p=0,0006$ ); на 28-е сутки – в 5,91 раза ( $p=0,007$ ).

Индекс пролиферативной активности опухоли (Ki 67) в третьей серии был на следующем уровне: на 7-е сутки после инвазии (14-е сутки развития опухоли) – 87,95% (95% ДИ :

83,78-92,12); к 14-м суткам развития паразита (21-е сутки развития опухоли) – 87,05% (95% ДИ : 81,41-92,69); к 21-м суткам (28-е сутки развития опухоли) – 88,15% (95% ДИ : 72,00-89,30); на 28-е сутки (35-е сутки развития опухоли) – 84,82% (95% ДИ : 77,75-91,89).

Сравнение данных первой серии (контроль), полученных на 14-е сутки развития опухоли, с результатами третьей серии (забор материала на 7-е сутки после инвазии, 14-е сутки развития глиомы) показало рост процента пролиферативной активности в материале животных опытной третьей серии в 3,18 раза ( $p=0,002$ ); сравнение результатов, полученных на 21-е сутки развития опухоли (контроль), с данными, полученными на 14-е сутки развития токсоплазм (21-е сутки развития опухоли, третья серия), показало рост пролиферации в 3,23 раза ( $p=0,002$ ). Индекс Ki-67 в материале третьей серии на 21-е сутки после заражения (28-е сутки развития опухоли) был выше в 3,43 раза ( $p=0,002$ ) показателей контроля (забор на 28-е сутки развития опухоли); на 28-е сутки после инвазии (35-е сутки развития глиомы) – в 6,15 раза ( $p=0,002$ ).

Пролиферативная активность опухоли (Ki-67) в опухоли животных третьей группы достоверно не отличалась от экспериментальной глиомы крыс с аскаридами на 7-е и 14-е сутки, а к 21-м суткам достоверно превышала данные группы номер два в 6,29 раза ( $p=0,004$ ); к 28-м суткам – в 8,43 раза ( $p=0,002$ ).

## Обсуждение

В современных литературных источниках встречаются публикации, посвященные исследованию взаимосвязи паразитозов и новообразований различного характера [15-23]. Данная тема является мало изученной и весьма актуальной. Мутагенное, цитотоксическое, генотоксическое и эмбриотоксическое действие паразитов на организм млекопитающих на молекулярно-генетическом уровне дает возможность рассматривать паразитов как серьезную причину для инициации или прогрессии нарушения клеточного цикла и, как итог, возникновения патологически измененных, поврежденных клеток и новообразований [15-23]. На разработанной нами экспериментальной модели опухоли крысиной глиомы C6 *in situ* показано, что инвазия *A. suum* 40 яиц на 1 грамм массы тела животного повышает экспрессию GFAP в биоптатах опухолевой ткани крысиной

глиомы C6 in situ к 7-му дню развития инвазии в 2,16 раза; экспрессию S 100 к 7-му дню развития инвазии в 2,53 раза, к 14-му дню после заражения – в 2,05 раза; индекс пролиферативной активности Ki 67 к 7-му дню развития инвазии в 2,28 раза, к 14-му дню после заражения – в 2,22 раза.

Заражение в дозе 10000 тахизоитов на животное приводит к увеличению экспрессии GFAP по сравнению с контрольной серией в 1,79-3,19 раза, а по сравнению с серией №2 – в 1,47-3,42 раза; повышению экспрессии S 100 в – 1,45-6,33 раза по сравнению с контролем и по сравнению со второй серией – в 1,87-5,91 раза; инициирует рост показателя пролиферативной активности Ki-67 по сравнению с контролем в 3,18-7,33 раза, а по сравнению со второй серией – в 6,29-8,43 раза соответственно.

## Заключение

Полученные данные говорят о том, что инвазия как аскаридами, так и токсоплазмами повышает экспрессию GFAP (glial fibrillary acidic protein), S 100, а также маркера пролиферативной активности Ki-67 в тканях крысиной глиомы C6 in situ. Более значимые изменения исследуемых показателей при экспериментальном токсоплазмозе по сравнению с аскаридозом можно объяснить внутриклеточной локализацией паразита и его способностью к интенсивному самовоспроизведению в организме облигатного хозяина.

## Литература

- Долбин, Д. А. Распространенность аскаридоза у человека, возрастная и демографическая динамика / Д. А. Долбин, М. Х. Лутфуллин // Учен. зап. Каз. гос. акад. ветеринар. медицины им. Н. Э. Баумана. – 2015. – Т. 222, № 2. – С. 83–85.
- Тойгомбаева, В. С. Кишечные паразитарные заболевания населения Баткенской области Республики Кыргызстан / В. С. Тойгомбаева // Мед. паразитология и паразитар. болезни. – 2009. – № 2. – С. 31–33.
- Helminths: an unrecognised disease burden prevalent among migrants in the gastroenterology clinic / P. J. Smith [et al.] // Frontline Gastroenterol. – 2011 Apr. – Vol. 2, N 2. – P. 124–129.
- Неспецифические проявления гельминтозов у детей / И. Б. Ершова [и др.] // Здоровье ребенка. – 2015. – № 8. – С. 48–50.
- Токсоплазмоз головного мозга у больных ВИЧ-инфекцией в городе Оренбурге / Н. Р. Михайлова [и др.] // Вестн. Оренбург. гос. ун-та. – 2015. – № 1. – С. 138–144.
- Клинические и морфологические особенности пороков развития у детей с врожденными цитомегаловирусной и токсоплазменной инфекциями / Л. Ю. Барычева [и др.] // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2015. – № 3. – С. 50–57.
- Toxoplasma modulates signature pathways of human epilepsy Neurodegeneration & Cancer / H. M. Ngo [et al.] // Sci. Rep. – 2017 Sep. – Vol. 7, N 1. – P. 11496.
- Ермоленко, А. Е. Этиологическая классификация опухолей и механизмы канцерогенеза / А. Е. Ермоленко // Мат. морфология. Электрон. мат. и мед.-биол. журн. – 2012. – Т. 11, № 2. – Режим доступа: <http://sgma.alpha-design.ru/MMORPH/N-34-html/ermolenko/ermolenko.htm>. – Дата доступа: 04.09.2020.
- Аничков, Н. М. Учение об апоптозе на современном этапе / Н. М. Аничков // Учен. зап. СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. – 1999. – Т. 6, № 4. – С. 31–40.
- Колотов, К. А. Иммуногистохимические особенности глиальных опухолей головного мозга / К. А. Колотов, О. В. Машковцев, Б. Н. Бейн // Мед. альм. – 2012. – № 4. – С. 66–69.
- Иммуногистохимические методы исследования новообразований различного генеза : инструкция по применению № 160-1110 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 11.02.2011 г. / Э. А. Надыров [и др.]. – Гомель, 2011. – 20 с.
- Бекиш, В. Я. Методика получения инвазионных яиц аскарид / В. Я. Бекиш // Пятый Республиканский съезд специалистов клинической лабораторной диагностики Республики Беларуси : материалы съезда. – Минск, 1997. – С. 140–141.
- Методика культивации *Toxoplasma gondii* in vivo / Е. С. Пашинская [и др.] // Студенческая медицинская наука XXI века. III Форум молодежных научных обществ : материалы XVIII междунар. науч.-практ. кон. студентов и молодых ученых и III Форума молодеж. науч. о-в (Витебск, 14-15 нояб. 2018 г.). В 2 ч. Ч. 2 / под ред. А. Т. Щастного. – Витебск, 2018. – С. 597–599.
- Сапожников, А. Г. Гистологическая и микроскопическая техника / А. Г. Сапожников, А. Е. Доросевич. – Смоленск : САУ, 2000. – 479 с.
- Controversies and challenges in research on urogenital schistosomiasis-associated bladder cancer / J. Honeycutt [et al.] // Trends Parasitol. – 2014 Jul. – Vol. 30, N 7. – P. 324–332.
- Ploeg, M. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world / M. Ploeg, K. K. H. Aben, L. A. Kiemeny // World. J. Urol. – 2009 Jun. – Vol. 27, N 3. – P. 289–293.
- Salem, H. K. Changing patterns (age, incidence, and pathologic types) of schistosoma-associated bladder cancer in Egypt in the past decade / H. K. Salem, S. Mahfouz // Urology. – 2012 Feb. – Vol. 79, N 2. – P. 379–383.
- Buisson, Y. Control of *Opisthorchis viverrini* infection for cholangiocarcinoma prevention / Y. Buisson // Bull. Soc. Pathol. Exot. – 2017 Feb. – Vol. 110, N 1. – P. 61–67.
- Infection with the carcinogenic human liver fluke, *Opisthorchis viverrini* / M. J. Smout [et al.] // Mol. Biosyst. – 2011 May. – Vol. 7, N 5. – P. 1367–1375.
- Бекиш, О.-Я. Л. Мутагенный эффект метаболитов мигрирующих личинок аскарид (*Ascaris suum*) / О.-Я. Л. Бекиш, В. Я. Бекиш // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. биол. наук. – 2000. – № 2. – С. 109–113.
- Зорина, В. В. Воздействие мигрирующих личинок аска-

рид на геном хозяина при беременности / В. В. Зорина, О.-Я. Л. Бекиш, В. Я. Бекиш // Вестн. ВГМУ. – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 120–127.

22. Стибель, В. В. Влияние прижизненных выделений нематод на геном белых крыс / В. В. Стибель, Н. Н. Данко, О. А. Сварчевский // Теория и практика паразитар. бо-

лезней животных. – 2010. – № 11. – С. 463–466.

23. Blaszkowska, J. Disturbance of mouse pregnancy after injection of *Ascaris* homogenate during early organogenesis / J. Blaszkowska // Wiad. Parazytol. – 2000. – Vol. 46, N 3. – P. 369–378.

Поступила 15.06.2020 г.

Принята в печать 10.08.2020 г.

## References

1. Dolbin DA, Lutfullin MKh. Prevalence of ascariasis in humans, age and demographic dynamics. Uchen Zap Kaz Gos Akad Veterinar Meditsiny im NE Baumana. 2015;222(2):83-5. (In Russ.)
2. Toigombaeva VS. Intestinal parasitic diseases of the population of Batken region of the Republic of Kyrgyzstan. Med Parazitologiiia Parazitar Bolezni. 2009;(2):31-3. (In Russ.)
3. Smith PJ, Theis B, McCartney S, Brown M. Helminths: an unrecognised disease burden prevalent among migrants in the gastroenterology clinic. Frontline Gastroenterol. 2011 Apr;2(2):124-129. doi: 10.1136/fg.2010.003392
4. Ershova IB, Mochalova AA, Lokmatova IA, Manashova MG, Petrenko OV. Nonspecific manifestations of helminthiasis in children. Zdorov'e Rebenka. 2015;(8):48-50. (In Russ.)
5. Mikhailova NR, Kalinina TN, Tuchkov DIu, Losin EI, Abakumov GG. Toxoplasmosis of the brain in patients with HIV infection in the city of Orenburg. Vestn Orenburg Gos Un-ta. 2015;(1):138-44. (In Russ.)
6. Barycheva LIu, Golubeva MV, Kabulova MA, Kostornaia IV. Clinical and morphological features of developmental defects in children with congenital cytomegalovirus and toxoplasma infections. Ros Vestn Perinatologii Pediatriti. 2015;(3):50-7. (In Russ.)
7. Ngô HM, Zhou Y, Lorenzi H, Wang K, Kim T-K, Zhou Y, et al. Toxoplasma modulates signature pathways of human epilepsy Neurodegeneration & Cancer. Sci Rep. 2017 Sep;7(1):11496. doi: 10.1038/s41598-017-10675-6
8. Ermolenko AE. Etiological classification of tumors and mechanisms of carcinogenesis. Mat Morfologiiia Elektron Mat Med-biol Zhurn. 2012;11(2). Rezhim dostupa: <http://sgma.alpha-design.ru/MMORPH/N-34-html/ermolenko/ermolenko.htm>. Data dostupa: 04.09.2020. (In Russ.)
9. Anichkov NM. The doctrine of apoptosis at the present stage. Uchen Zap SPbGMU im akad IP Pavlova. 1999;6(4):31-40. (In Russ.)
10. Kolotov KA, Mashkovtcev OV, Bein BN. Immunohistochemical features of glial brain tumors. Med AI'm. 2012;(4):66-9. (In Russ.)
11. Nadyrov EA, Rogov IuI, Dubrovskii ACh, Voropaev EV, Achinovich SL, Krylov AIu, i dr. Immunohistochemical methods for studying neoplasms of various genesis: instruktsiia po primeneniiu № 160-1110: utv M-vom zdравookhraneniia Resp Belarus' 11.02.2011 g. Gomel, RB; 2011. 20 p. (In Russ.)
12. Bekish VIa. Method for obtaining invasive ascaris eggs. V: Piatyi Respublikanskii s"ezd spetsialistov klinicheskoi laboratornoi diagnostiki Respubliki Belarusi: materialy s"ezda. Minsk, RB; 1997. P. 140-1. (In Russ.)
13. Pashinskaia ES, Pobiarzhin VV, Egorov SK, Kosova MS. Toxoplasma gondii cultivation technique in vivo. V: Shchastnyi AT, red. Studencheskaia meditsinskaia nauka KhKhI veka. III Forum molodezhnykh nauchnykh obshchestv: materialy XVIII mezhdunar nauch-prakt kon studentov i molodykh uchenykh i III Forum molodezh nauch o-v (Vitebsk, 14-15 noiab 2018 g.). V 2 ch. Ch 2. Vitebsk, RB; 2018. P. 597-9. (In Russ.)
14. Sapozhnikov AG, Dorosevich AE. Histological and microscopic technique. Smolensk, RF: SAU; 2000. 479 p. (In Russ.)
15. Honeycutt J, Hammam O, Fu C-L, Hsieh MH. Controversies and challenges in research on urogenital schistosomiasis-associated bladder cancer. Trends Parasitol. 2014 Jul;30(7):324-32. doi: 10.1016/j.pt.2014.05.004
16. Ploeg M, Aben KKH, Kiemeny LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. World J Urol. 2009 Jun;27(3):289-93. doi: 10.1007/s00345-009-0383-3
17. Salem HK, Mahfouz S. Changing patterns (age, incidence, and pathologic types) of schistosoma-associated bladder cancer in Egypt in the past decade. Urology. 2012 Feb;79(2):379-83. doi: 10.1016/j.urology.2011.08.072
18. Buisson Y. Control of *Opisthorchis viverrini* infection for cholangiocarcinoma prevention. Bull Soc Pathol Exot. 2017 Feb;110(1):61-67. doi: 10.1007/s13149-017-0544-8
19. Smout MJ, Srija B, Laha T, Mulvanna J, Gasser RB, Young ND, et al. Infection with the carcinogenic human liver fluke, *Opisthorchis viverrini*. Mol Biosyst. 2011 May;7(5):1367-75. doi: 10.1039/c0mb00295j
20. Bekish O-IaL, Bekish VIa. Mutagenic effect of metabolites of migrating ascaris larvae (*Ascaris suum*). Ves Nats Akad Navuk Belarusi Ser Biial Navuk. 2000;(2):109-13. (In Russ.)
21. Zorina VV, Bekish O-IaL, Bekish VIa. Impact of migrating roundworm larvae on the host genome during pregnancy. Vestn VGMU. 2009;8(2):120-7. (In Russ.)
22. Stibel VV, Danko NN, Svarchevskii OA. Effect of intravital secretions of nematodes on the genome of white rats. Teoriia Praktika Parazitar Boleznei Zhivotnykh. 2010;(11):463-6. (In Russ.)
23. Blaszkowska J. Disturbance of mouse pregnancy after injection of *Ascaris* homogenate during early organogenesis. Wiad Parazytol. 2000;46(3):369-78.

Submitted 15.06.2020

Accepted 10.08.2020

**Сведения об авторах:**

Пашинская Е.С. – к.б.н., доцент, докторант кафедры инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Побяржин В.В. – к.б.н., доцент, декан факультета подготовки иностранных граждан, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Семенов В.М. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Коневалова Н.Ю. – д.б.н., профессор, проректор по учебной работе, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Сушко Г.Г. – д.б.н., доцент, заведующий кафедрой экологии и охраны природы, Витебский государственный университет имени П.М. Машерова.

**Information about authors:**

*Pashinskaya E.S. – Candidate of Biological Sciences, associate professor, doctoral candidate of the Chair of Infectious Diseases with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;*

*Pabiarzhyn V.V. – Candidate of Biological Sciences, associate professor, dean of the Overseas Students Training Faculty, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;*

*Semenov V.M. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Infectious Diseases with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.*

*Konevalova N.Y. – Doctor of Biological Sciences, professor, pro-rector for academic affairs, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;*

*Sushko G.G. – Doctor of Biological Sciences, associate professor, head of the Chair of Ecology & Nature Conservation, Vitebsk State University named after P.M. Masherov.*

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК. E-mail: paschinskaya.cat@yandex.ru – Пашинская Екатерина Сергеевна.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Infectious Diseases with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: paschinskaya.cat@yandex.ru – Ekaterina S. Pashinskaya.